

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

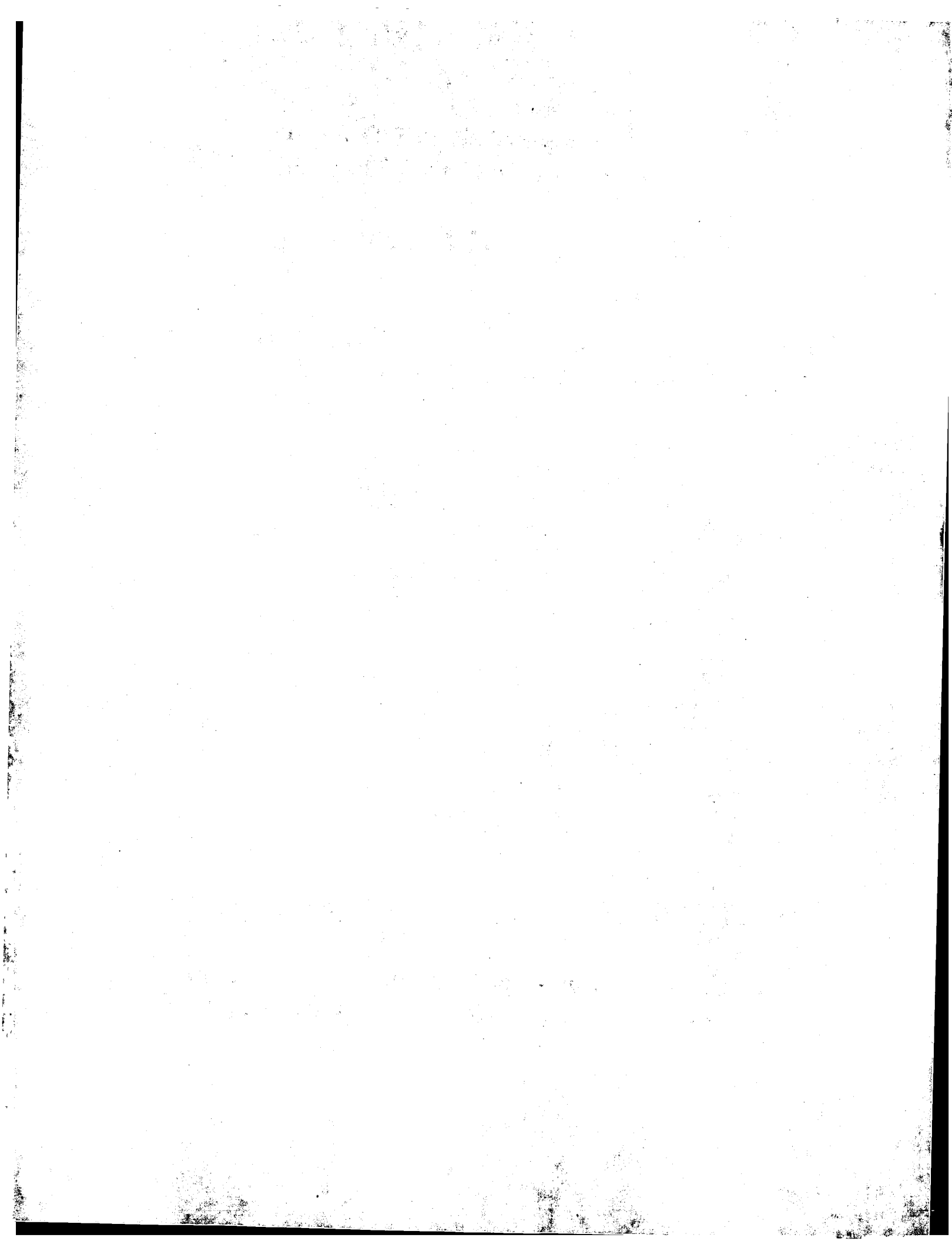
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**





(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 232 699 A1

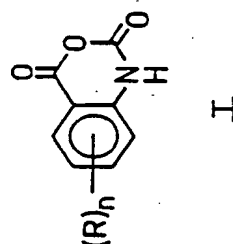
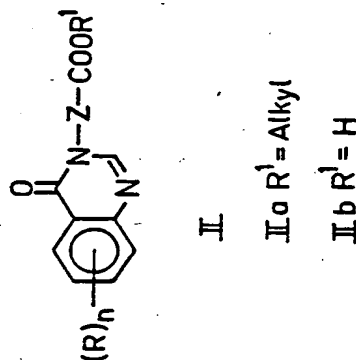
4(51) C 07 D 239/90

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 256 839 3	(22)	18.11.83	(44)	05.02.86
(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, 1080 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22/23, DD				
(72)	Süße, Manfred, Dr. Dipl.-Päd.; Johne, Siegfried, Prof. Dr. sc. Dipl.-Chem.; Schaks, Angela, DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-4-on-3-alkansäuren und deren Estern				

(57) Ziel der Erfindung ist es, die Chinazolin-4-on-3-alkansäuren oder deren Ester der allgemeinen Formel II der Praxis in ausreichender Menge und kostengünstig zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß wird ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit einer aliphatischen Aminosäure  $H_2N-Z-COOH$  in Lösung oder Suspension bei einem pH-Wert zwischen 7 und 12 umgesetzt und anschließend mit einem eine Methingruppe liefernden Kondensationsmittel eine Verbindung der allgemeinen Formel II hergestellt. Diese Verbindungen sind sowohl für die Medizin als auch die pharmazeutische Industrie und die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Interesse.



## Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-4-on-3-alkansäuren und deren Estern

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-4-on-3-alkansäuren und deren Estern der allgemeinen Formel II.

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung ist für die Medizin, die pharmazeutische Industrie und die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Interesse.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es gibt eine große Anzahl von Chinazolinen, die als Wirkstoffe in Arzneimitteln eingesetzt werden (S. JOHNE, Pharmazie 36, 585 (1981); S. JOHNE, Fortschr. Arzneimittelforschung 26, 259 (1982)). Andere Chinazoline sind als Phytoeffektoren, Fungizide, Akarizide, Insektizide oder Herbizide verwendbar (M. SÜSSE und S. JOHNE, Z. Chem. 21, 431 (1981)).

B. R. BAKER, M. V. QUERRY, A. F. KADISH und J. H. WILLIAMS (J. org. Chem. 17, 35 (1952)) synthetisierten den 3-(Chinazolin-4-on-3-yl)-n-propionsäureethylester (II: n=0, R<sup>1</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Z=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) aus Isatosäureanhydrid durch Reaktion mit β-Alaninethylester und Cyclisieren mit Orthoameisensäuretriethylester und die entsprechende Propionsäure (II: n=0, R<sup>1</sup>=H, Z=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) als Hydrochlorid durch Hydrolyse mit Salzsäure.

28

18. NOV. 1933 \* 13049-

S. JOHNE und B. JUNG (Pharmazie 33, 299 (1978)) synthetisierten die Verbindungen der allgemeinen Formel II mit  $n=0$  und  $Z=(CH_2)_3$  bzw.  $Z=(CH_2)_5$  durch Reaktion von Isatosäureanhydrid mit den entsprechenden Aminosäureesterhydrochloriden in absolutem Ethanol in Gegenwart von Triethylamin zu den entsprechenden o-Aminobenzoylaminocarbonsäureestern, die mit Orthoameisensäuretriethylester cyclisiert wurden.

R. S. SINYAK, I. A. MAZUR, P. M. STEBLYUK, P. M. KOCHERGIN (Farm. Zh. (Kiew) 1977 (3), 84) erhielten die 2-(Chinazolin-4-on-3-yl)-propionsäure (II:  $n=0$ ,  $R^1=H$ ,  $Z=CHCH_3$ ) durch alkalische Hydrolyse von 2,3-Dihydro-3-methyl-imidazo[1,2-c]chinazolin-2-on, das über mehrere Stufen hergestellt wurde, und durch Rückflußkochen von Chinazolin-4-on mit 2-Brompropionsäure in Natronlauge in geringer Ausbeute.

Z. CSUROS, R. SOOS, J. PALINKAS (Acta Chim. (Budapest) 63, 215 (1970)) stellten die 3-(Chinazolin-4-on-3-yl)-propionsäure (II:  $n=0$ ,  $R^1=H$ ,  $Z=(CH_2)_2$ ) über mehrere Stufen dar. Ausgehend von DMF in Toluol wurde mit Phosgen  $(CH_3)_2NCH_2Cl$  erhalten. Dies wurde mit Anthranilsäuremethylester in Chloroform zum Hydrochlorid von 2- $(CH_3)_2NCH=NC_6H_4-CO_2CH_3$  umgesetzt und anschließend durch Reaktion mit  $\beta$ -Alanin in Methanol in obige Propionsäure überführt.

L. R. CROOK, A. B. A. JANSEN, K. E. V. SPENCER und D. H. WATSON (Brit. Pat. 1 036 694) stellten das 4-(Chinazolin-4-on-3-yl)-n-buttersäureethylester-hydrochlorid (II:  $n=0$ ,  $R^1=C_2H_5$ ,  $Z=(CH_2)_3$ ) über mehrere Reaktionsstufen dar.

Der Nachteil dieser Verfahren besteht vor allem darin, daß absolute Lösungsmittel sowie teure und/oder technisch schwer handhabbare Ausgangsstoffe verwendet werden müssen und die Umsetzung z. T. über mehrere Reaktionsschritte verläuft.

#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, der Praxis die Verbindungen der allgemeinen Formel II in ausreichenden Mengen und kosten-

günstig zur Verfügung zu stellen.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-4-on-3-alkansäuren der allgemeinen Formel IIb und deren Estern der allgemeinen Formel IIa zu entwickeln, das durch technisch leicht handhabbare und kostengünstige Ausgangsstoffe und eine nur geringe Anzahl von Reaktionsschritten gekennzeichnet ist.

Erfindungsgemäß wird ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit einer aliphatischen Aminosäure  $H_2N-Z-COOH$  in Lösung oder Suspension in einem organischen Lösungsmittel und/oder Wasser bei einem pH-Wert zwischen 7 und 12 bis zur Beendigung der  $CO_2$ -Entwicklung umgesetzt und durch anschließende Reaktion mit einem eine Methingruppe liefernden Kondensationsmittel unter Erwärmen eine Verbindung der allgemeinen Formel II hergestellt.

In den allgemeinen Formeln stehen R für Alkyl, Alkoxy, Halogen,  $NO_2$ , CN, OH,  $CF_3$  oder  $SO_2NH_2$ ,  $R^1$  für H oder Alkyl, n für 0 bis 4, wobei in den Fällen  $n = 2, 3$  oder 4 die R gleich oder verschieden sind, und Z für Alkylen (geradkettig ( $C_2-C_{10}$ ) oder verzweigt (Kettenlänge zwischen N und  $COOR^1: C_1-C_{10}$ )), das gegebenenfalls Mehrfachbindungen enthält und/oder durch OH, Alkoxy, Dialkylamino,  $CONH_2$ , CN,  $CON(Alkyl)_2$ , Halogen, COOH, COOAlkyl, einen gegebenenfalls substituierten Aromaten oder einen gegebenenfalls substituierten Heterocyclus substituiert ist.

Die Einstellung des pH-Wertes auf pH 7 bis 12 erfolgt vorzugsweise, indem ein tertiäres Amin, beispielsweise Triethylamin oder 4-Dimethylaminopyridin, zugegeben wird oder indem die aliphatische Aminosäure  $H_2N-Z-COOH$  als Salz, z.B. als Ammoniumsalz, eingesetzt wird. Auch die Verwendung eines Puffersystems ist möglich.

Die Umsetzung des Isatosäureanhydrids der allgemeinen Formel I mit der aliphatischen Aminosäure wird unter gründlicher Durchmischung des Reaktionsgemisches, z.B. unter Rühren, bei

Raumtemperatur oder unter Erwärmen durchgeführt, wobei zweckmäßigerweise 80 °C nicht überschritten werden sollten. Nach Beendigung der CO<sub>2</sub>-Entwicklung wird das Lösungsmittel im allgemeinen abgetrennt und anschließend ein Methingruppen lieferndes Kondensationsmittel zugegeben.

Eine Reinigung des Rückstandes vor der Zugabe dieses Kondensationsmittels ist nicht erforderlich. Bevorzugte Kondensationsmittel sind im Falle geradkettiger Alkylengruppen Z Orthoameisensäuretrialkylester oder Ameisensäure (auch wäßrige Lösungen dieser Säure), wobei Verbindungen der allgemeinen Formel IIb erhalten werden. Ist jedoch die Alkylengruppe Z verzweigt, wird vorzugsweise ein Orthoameisensäuretrialkylester eingesetzt, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa erhalten wird.

Die Kondensation mit Ameisensäure wird im Überschuß und unter Rückflußkochen ausgeführt, die Umsetzung mit Orthoameisensäuretrialkylester durch langsames Erwärmen (Badtemperaturen bis 150 °C) bei guter Durchmischung des Reaktionsgemisches. Dabei sind für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IIa längere Reaktionszeiten erforderlich. Es ist zweckmäßig, die entstehenden Alkohole ständig aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen, beispielsweise durch Abdestillieren. Die durch Reaktion mit Orthoameisensäuretrialkylester erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IIa können durch Hydrolyse in die Verbindungen der allgemeinen Formel IIb überführt werden.

Um Verbindungen der allgemeinen Formel II herzustellen, in denen Z für eine Alkylengruppe steht, die Mehrfachbindungen enthält, ist es sowohl möglich, von Aminosäuren H<sub>2</sub>N-Z-COOH mit gleichem Z auszugehen als auch Aminosäuren einzusetzen, in denen Z eine gesättigte, aber substituierte Alkylengruppe ist, wobei der Substituent während der erfindungsgemäßen Umsetzung unter Bildung einer Mehrfachbindung eliminiert wird. Solche zur Eliminierung geeigneten Substituenten sind beispielsweise OH, CN oder Halogene.

Das erfindungsgemäße Verfahren geht von technisch leicht handhabbaren und kostengünstigen Ausgangsstoffen aus, die handelsübliche Produkte sind bzw. nach bekannten Verfahren hergestellt werden können. Ein weiterer Vorteil besteht in der geringen Anzahl der Reaktionsschritte und darin, daß keine absoluten Lösungsmittel erforderlich sind, sondern man die Umsetzung auch in wäßrigen Lösungen oder in Wasser durchführen kann.

Außer den in der Charakteristik der bekannten technischen Lösungen erwähnten Vertretern sind die Verbindungen der allgemeinen Formel II neu. Sie sind biologisch aktiv und als Pflanzenwachstumsregulatoren, Fungizide oder Antiallergika verwendbar.

Die Erfindung wird nachstehend durch einige Ausführungsbeispiele erläutert.

### Ausführungsbeispiele

#### Beispiel 1

3.2 g Isatosäureanhydrid, 2.0 g  $\beta$ -Alanin und 3.4 ml Triethylamin werden in 40 ml Wasser bis zur Beendigung der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung gerührt (ca. 2 Stunden). Gegen Ende wird auf 40-45 °C erwärmt. Das Wasser wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 70 ml Ameisensäure 6-10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Ameisensäure wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 187-189 °C, Ausbeute: 3.6 g (82 % d. Th.)<sup>a</sup> an 3-(Chinazolin-4-on-3-yl)-propionsäure (IIb: Z =  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , n=0).

#### Beispiel 2

1.6 g Isatosäureanhydrid, 1.0 g  $\alpha$ -Alanin und 1.4 g 4-Dimethylaminopyridin werden in 60 ml Wasser 3 Stunden bei 40-50 °C gerührt. Das Wasser wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 50 ml Orthoameisensäuretriethylester in



einer Destillationsapparatur bis auf 150 °C Badtemperatur erhitzt. Nach 8-10 Stunden wird der Orthoester im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 97-99 °C, Ausbeute: 1.0 g (46 % d. Th.)<sup>a</sup> an 2-(Chinazolin-4-on-3-yl)-propionsäureethylester (IIa: Z = CHCH<sub>3</sub>, n=0, R<sup>1</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

### Beispiel 3

1.6 g Isatosäureanhydrid, 1.1 g  $\gamma$ -Aminobuttersäure und 1.5 ml Triethylamin werden in 50 ml Wasser bis zur Beendigung der CO<sub>2</sub>-Entwicklung bei 50 °C gerührt. Das Wasser wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 60 ml 80 %iger wäßriger Ameisensäure 8-10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Ameisensäure wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 123-126 °C, Ausbeute: 1.6 g (70 % d. Th.)<sup>a</sup> an 4-(Chinazolin-4-on-3-yl)-buttersäure (IIb: Z=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, n=0).

### Beispiel 4

2.9 g Isatosäureanhydrid, 2.1 g D,L-Serin und 2.8 ml Triethylamin werden in 100 ml Wasser 3 Stunden gerührt. Das Wasser wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 40 ml Orthoameisensäuretrimethylester 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Orthoameisensäuretrimethylesters wird der Rückstand durch Säulenchromatografie gereinigt und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 132 °C, Ausbeute: 950 mg (24 % d. Th.)<sup>a</sup> an 2-(Chinazolin-4-on-3-yl)-acrylsäuremethylester (IIa: Z=C=CH<sub>2</sub>, n=0, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>).

Die folgende Tabelle enthält weitere Beispiele für erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen der allgemeinen Formel II. Sie werden auf die gleiche Weise synthetisiert, wie in den Beispielen 1 bis 4 beschrieben.

$(R)_n$	$R^1$	Z	Schmp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	Ausb. (% d. Th.)
n=0	H	$\text{CHCH}_3$	205	65
n=0	H	$\text{C}=\text{CH}_2$	206-210	43
6,8-Br <sub>2</sub>	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CHCH}_3$	120	30 <sup>a</sup>
6-Br	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	218-220	61 <sup>a</sup>
6,8-Br <sub>2</sub>	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	230-232	70 <sup>a</sup>
6-Br	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	194-196	41 <sup>a</sup>
6,8-Br <sub>2</sub>	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	235-238	53 <sup>a</sup>
6,8-Cl <sub>2</sub>	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	228	44 <sup>a</sup>
6-Br	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2$	160-162	49 <sup>a</sup>
n=0	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_2$	75- 77	73 <sup>a</sup>
6-Cl	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_2$	146-148	66 <sup>a</sup>
6,8-Br <sub>2</sub>	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CHCH}_3$	120	30 <sup>a</sup>
6-Cl	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	214-218	61 <sup>a</sup>
n=0	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	106-109	51 <sup>a</sup>

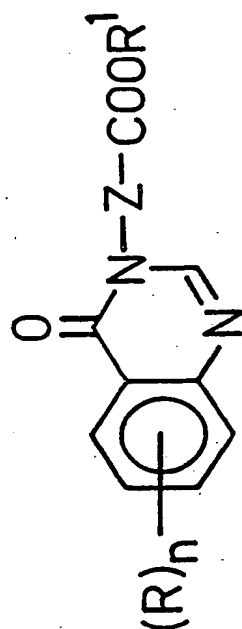
<sup>a</sup> bezogen auf das entsprechende Isatosaureanhydrid

### Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-4-on-3-alkansäuren und deren Estern der allgemeinen Formel II, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit einer aliphatischen Aminosäure  $H_2N-Z-COOH$  in Lösung oder Suspension in einem organischen Lösungsmittel und/oder Wasser bei einem pH-Wert zwischen 7 und 12 bis zur Beendigung der  $CO_2$ -Entwicklung umsetzt und durch anschließende Reaktion mit einem eine Methingruppe liefernden Kondensationsmittel unter Erwärmen eine Verbindung der allgemeinen Formel II herstellt, wobei in den allgemeinen Formeln R für Alkyl, Alkoxy, Halogen,  $NO_2$ , CN, OH,  $CF_3$  oder  $SO_2NH_2$ ,  $R^1$  für H oder Alkyl, n für 0 bis 4, wobei in den Fällen n=2, 3 oder 4 die R gleich oder verschieden sind, und Z für Alkylen (geradkettig ( $C_2-C_{10}$ ) oder verzweigt (Kettenlänge zwischen N und  $COOR^1: C_1-C_{10}$ )), das gegebenenfalls Mehrfachbindungen enthält und/oder durch OH, Alkoxy, Dialkylamino,  $CONH_2$ , CN,  $CON(Alkyl)_2$ , Halogen, COOH, COOAlkyl, einen gegebenenfalls substituierten Aromaten oder einen gegebenenfalls substituierten Heterocyclus substituiert ist, stehen.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den pH-Wert auf pH 7 bis 12 einstellt, indem man ein tertiäres Amin zugibt oder die aliphatische Aminosäure  $H_2N-Z-COOH$  als Salz einsetzt oder ein Puffersystem verwendet.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der aliphatischen Aminosäure mit dem Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I bei Raumtemperatur oder Temperaturen bis  $80^\circ C$  und unter gründlicher Durchmischung des Reaktionsgemisches durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß vor der Zugabe des Methingruppen liefernden Kondensationsmittels das Lösungsmittel abgetrennt wird.

5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Kondensationsmittel Orthoameisensäuretrialkylester oder Ameisensäure eingesetzt werden.
6. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Kondensation im Falle der Verbindungen mit geradkettiger Alkylengruppe Z mit Ameisensäure oder deren wäßrigen Lösungen durch Kochen am Rückfluß oder mit einem Orthoameisensäuretrialkylester durch langsames Erwärmen durchführt und dabei die Verbindungen der allgemeinen Formel IIb herstellt.
7. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Kondensation im Falle der Verbindungen mit verzweigter Alkylengruppe Z mit Orthoameisensäuretrialkylester durchführt und dabei die Verbindungen der allgemeinen Formel IIa herstellt, die man gegebenenfalls einer Hydrolyse zu den entsprechenden Säuren der allgemeinen Formel IIb unterwirft.
8. Verfahren nach einem der Punkte 1, 5, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Cyclisierung entstehende Alkohole während der Umsetzung abdestilliert werden.
9. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen Z für eine Alkylengruppe steht, die Mehrfachbindungen enthält, Aminosäuren  $H_2N-Z-COOH$  eingesetzt werden, in denen Z eine gesättigte, aber substituierte Alkylengruppe ist, wobei als Substituent OH, CN oder Halogen geeignet ist.

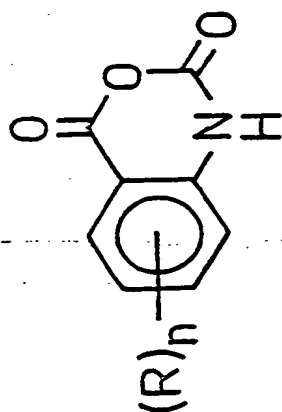
Hierzu 1 Seite Formeln



II

IIa R' = Alkyl

IIb R' = H



I

18 NOV 1983 130494

